

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	14-220	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Inhibition of striatal-enriched tyrosine phosphatase 61 in the dorsomedial striatum is sufficient to increased ethanol consumption. 背内側線条体のチロシン脱リン酸化酵素 61 の阻害によってエタノール摂取の増加が生じる			
執筆者			
Darcq E, Hamida SB, Wu S, Phamluong K, Kharazia V, Xu J, Lombroso P, Ron D.			
掲載誌			
J Neurochem. 2014; 129(6):1024-34. doi: 10.1111/jnc.12701.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルコール嗜癖、脱リン酸化酵素、線条体、Fyn			24588427
要旨			
<p>目的:線条体に豊富に存在する脱リン酸化酵素 61 (STEP61) は、チロシンキナーゼ Fyn の活性を阻害し、NMDA 受容体の GluN2B サブユニットを脱リン酸化する。一方、STEP61 のプロテインキナーゼ A によるリン酸化は、その脱リン酸化活性を阻害する。先に我々は、エタノールは背内側線条体 (DMS) Fyn を活性化して GluN2B のリン酸化を生じ、このことがエタノール摂取の増強に関与していることを示した。STEP61 が Fyn と GluN2B のリン酸化状態と活性を負に調節していることから、本研究はエタノールによる STEP61 の阻害が、Fyn/GluN2B の変化の要因であるという仮説について検証した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスを使用した。マウスへのエタノール投与 (6 週間) と自発的エタノール摂取の測定は、20%エタノールの 2 ボトル選択摂取法で行った。エタノール投与後、線条体切片を調製した。タンパク質およびリン酸化タンパク質の変化はウエスタンブロット法で測定した。STEP61 の欠損は DMA への RNA 干渉 (shRNA) によって行った。自発運動は、運動モニターチャンバーを用いて測定した。</p> <p>結果:マウスへのエタノール曝露は、DMA での STEP61 の脱リン酸化を増強した。この増強は、断酒後も持続し、線条体の他の領域では観察されなかった。shRNA による DMS STEP61 の欠損では、エタノールによる Fyn 活性化と GluN2B のリン酸化が増加し、水、サッカリン、キニーネの摂取には影響せずエタノール消費が増加し、自発運動が亢進した。</p> <p>結論:本研究の結果は、エタノールによる DMS の STEP61 の阻害は、Fyn の活性化と Glu2B のリン酸化を生じることを示唆している。(a) Fyn と GluN2B の情報伝達の上流に STEP61 が位置していることから、DMS STEP61 の不活性化は、エタノール消費を誘発する刺激となる。(b) エタノールは STEP61 のリン酸化を生じ、STEP61 活性の阻害はエタノールに応答した Fyn 活性化と Glu2B のリン酸化に関与している。DMS の分子的適応はエタノール摂取を促進し、アルコール使用障害の進展に関係していると考えられる。</p>			